*Maja Hempel*

# Williams-Beuren-Syndrom

Maja Hempel

## Steckbrief

Das Williams-Beuren-Syndrom wird verursacht durch eine Mikrodeletion 7q11.23 und ist charakterisiert durch spezifische kardiovaskuläre Auffälligkeiten, Fütterungsschwierigkeiten im Säuglingsalter und Gedeihstörung, Entwicklungsstörung und milde Intelligenzminderung, ein besonderes Persönlichkeitsprofil und charakteristische Dysmorphien.

## Synonyme

- WBS
- Williams syndrome
- WS
- Mikrodeletionssyndrom 7q11.23

## Keywords

- WBS
- Williams-Beuren-Syndrom
- Mikrodeletion 7q11.23
- supravalvuläre Aortenstenose
- periphere Pulmonalstenose
- Elastinopathie

## Definition

Das Williams-Beuren-Syndrom (WBS) ist ein rekurrentes Mikrodeletionssyndrom, verursacht durch eine mikroskopisch nicht sichtbare Deletion (Mikrodeletion) in der Chromosomenregion 7q11.23 und charakterisiert durch kardiovaskuläre Auffälligkeiten, neurokognitive Entwicklungsstörungen, ein spezifisches Persönlichkeitsprofil und charakteristische Dysmorphien.

> **Merke:**
>
> Eine supravalvuläre Aortenstenose sollte immer zur Verdachtsdiagnose eines Williams-Beuren-Syndroms führen.

## Epidemiologie

### Häufigkeit

- 1:10000

### Altersgipfel

- erste Lebenstage bis erste Lebensjahre

### Geschlechtsverteilung

- gleich verteilt

### Prädisponierende Faktoren

- Mikrodeletion 7q11.23 bei einem Elternteil und/oder einem Geschwisterkind

## Ätiologie und Pathogenese

- heterozygote Mikrodeletion in der Chromosomenregion 7q11.23, die u.a. das Gen *ELN* (Elastin) einschließt („contigeous gene deletion“)
- Während die Entwicklungs- und Verhaltensstörungen nicht auf den Verlust einzelner Gene zurückgeführt werden kann, ist der Verlust einer Elastin-Genkopie mit einer verminderten Elastizität und nachfolgender kompensatorischer Sklerosierung der Gefäßwände der großen Arterien assoziiert.

## Klassifikation und Risikostratifizierung

- klassisches WBS bei typischer 1,5–1,8Mb großer Mikrodeletion in 7q11.23 (ca. 95%)
- milderer Phänotyp bei kleineren Mikrodeletionen in der WBS-Region
- schwere Entwicklungsstörung und Intelligenzminderung bei Mikrodeletionen in 7q11.23 >2,4Mb

## Symptomatik

- Neugeborenen-/Säuglingsalter: Fütterungsprobleme, Gedeihstörung, charakteristische kardiovaskuläre Veränderungen (supravalvuläre Aortenstenose, periphere Pulmonalarterienstenose, Nierenarterienstenose), endokrine Störungen (Hyperkalzämie und -urie, Hypothyreose), Bindegewebsauffälligkeiten (Hypermobilität, weiche Haut, Hernien, raue Stimme)
- im Verlauf: globale Entwicklungsstörung, milde Intelligenzminderung, Stärken im verbalen Kurzzeitgedächtnis und in der sprachlichen Kommunikation („cocktail party behavior“), spezifischer Charakter (überfreundlich, emphatisch, allgemeine Ängstlichkeit, Phobien, Aufmerksamkeitsstörung), Pubertas praecox, Minderwuchs
- charakteristische Fazies: bitemporale Eindellungen, periorbitale Fülle, Iris stellata, kurze Nase mit breiter Nasenspitze, großer Mund mit vollen Lippen, kleine weit auseinander stehende Zähne, volle Wangen

## Diagnostik

### Diagnostisches Vorgehen

- Die Diagnosestellung erfolgt durch den Nachweis einer Mikrodeletion in der Chromosomenregion 7q11.23.

### Anamnese

- Auffälligkeiten in der Schwangerschaft
- Geburtsmaße, Wachstum im Verlauf
- Ernährungsprobleme und Gedeihstörung im Säuglingsalter, muskuläre Hypotonie
- Erreichen der Meilensteine
- Fehlbildungen/Anomalien
- Verhalten/Persönlichkeit

### Körperliche Untersuchung

- aktuelle Körpermaße
- eingehende körperliche und neurologische Untersuchung
- dysmorphologische Untersuchung

### Labor

- Elektrolyte, insb. Kalzium
- Nierenwerte
- TSH (thyreoideastimulierendes Hormon), fT3 (freies Trijodthyronin), fT4 (freies Thyroxin)
- Urinanalyse

### Genetische Analysen

- s. Abb. 457.1

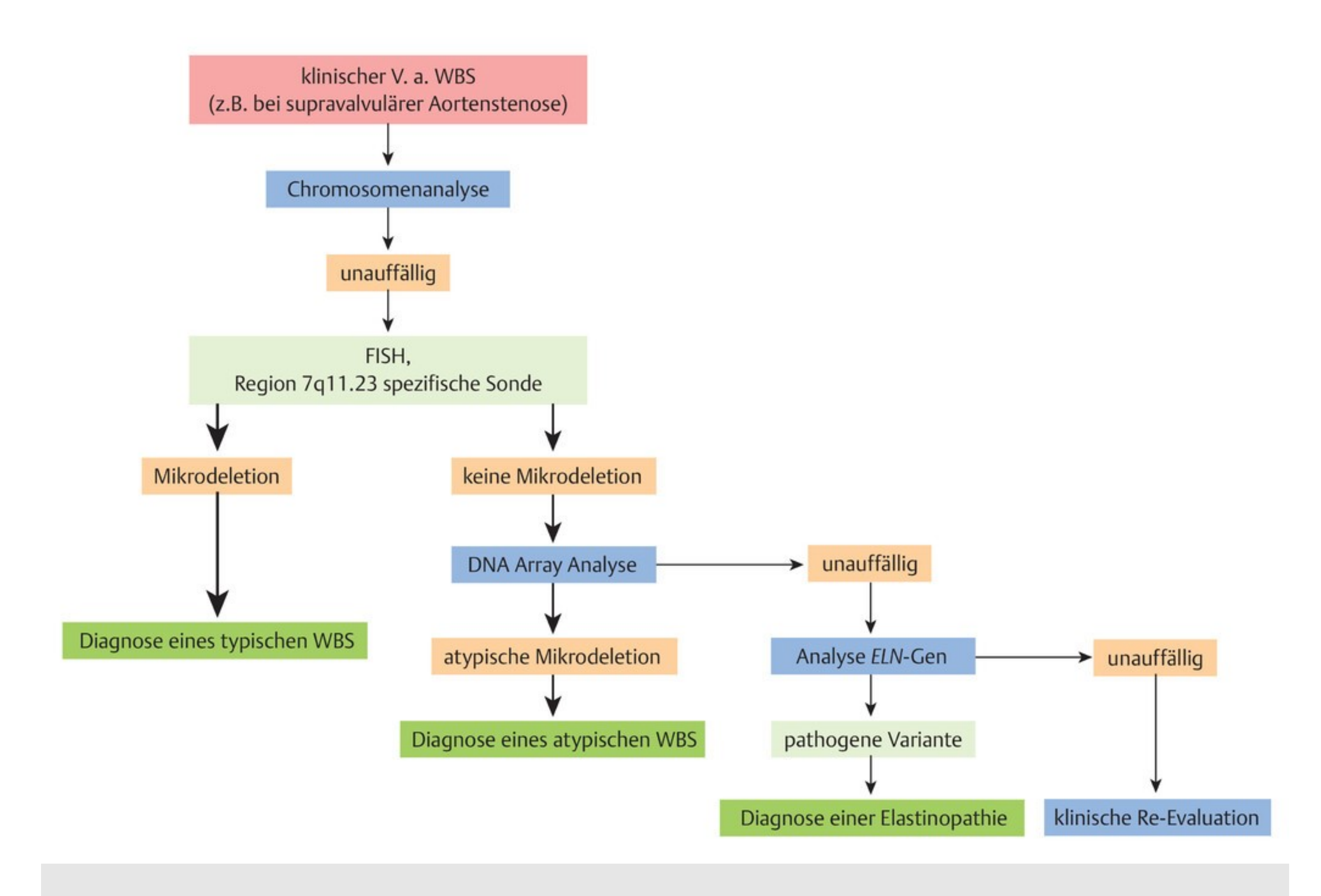



**Abb. 457.1 Genetische Untersuchungen bei Verdacht auf WBS.**

Algorithmus genetischer Untersuchungen bei Verdacht auf Williams-Beuren-Syndrom. FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung.

#### Chromosomenanalyse

- mind. 1,2ml Vollblut in Li-Heparin oder Na-Heparin
- Chromosomenanalyse an kultivierten Lymphozyten
- Dauer ca. 3d
- zumeist unauffällig, selten Nachweis einer Chromosomenaberration, die die Region 7q11.23 involviert

#### Molekularzytogenetische Untersuchung

- mind. 0,8ml Vollblut in Li-Heparin oder Na-Heparin
- Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) mit der für die Region 7q11.23 spezifischen Sonde
- Dauer ca. 2d
- Nachweis einer Mikrodeletion 7q11.23

#### Molekulargenetische Untersuchung

- mind. 2ml EDTA-Blut (EDTA = ethylene diamine tetraacetic acid, Ethylendiamintetraessigsäure), DNA-Array-Analyse (bei unauffälliger FISH-Analyse): Nachweis atypischer Mikrodeletionen in 7q11.23

- mind. 2ml EDTA-Blut zur *ELN*-Gensequenzierung (bei unauffälliger DNA-Array-Analyse): Nachweis pathogener Varianten → Diagnose einer Elastinopathie

### Bildgebende Diagnostik

#### Sonografie

- Nierenfehlbildungen, Nierenarterienstenose, Nierensteine
- gastroösophagealer Reflux

#### Echokardiografie

- supravalvuläre Aortenstenose
- periphere Pulmonalarterienstenose

#### CT

- ggf. Kardio-CT/Angiografie bei V.a. Gefäßstenosen

#### MRT

- ggf. Kardio-MRT/Angiografie bei V.a. Gefäßstenosen

### Instrumentelle Diagnostik

- individualisiert

#### EKG

- Herzrhythmusstörungen

#### EEG

- ggf. bei V.a. stattgehabte Krampfanfälle

#### Sonstige

- augenärztliche Untersuchung: Visus, Sehfehler, Schielen
- Hörprüfung
- Blutdruckmessung an allen vier Extremitäten

## Differenzialdiagnosen

- s. Tab. 457.1

**Tab. 457.1 Differenzialdiagnosen des Williams-Beuren-Syndroms.**

| Differenzialdiagnose (absteigend sortiert nach klinischer Relevanz) | Häufigkeit der Differenzialdiagnose im Hinblick auf das Krankheitsbild (häufig, gelegentlich, selten) | wesentliche diagnostisch richtungsweisende Anamnese, Untersuchung und/oder Befunde | Sicherung der Diagnose |
|---|---|---|---|
| Mikrodeletionssyndrom 22q11.1 | häufig | konotrunkale Herzfehler Hypokalzämie, Gaumenspalten, Immundefizienz | Nachweis der Mikrodeletion 22q11.2 |
| Noonan-Syndrom | gelegentlich | Pulmonalklappenstenose charakteristische faziale Dysmorphien | Nachweis einer pathogenen Variante in einem Noonan-Syndrom-assoziierten Gen |

## Therapie

### Therapeutisches Vorgehen

- Eine ursächliche Therapie steht nicht zur Verfügung.
- Die Behandlung ist interdisziplinär und darauf ausgerichtet, die Gefäßstenosen, die

Hyperkalzämie, die psychischen Probleme und ggf. weitere Symptome zu behandeln und die Entwicklung der Betroffenen individualisiert und fortlaufend zu unterstützen.

- Dabei sollten die Stärken der Betroffenen genutzt werden (z.B. die Musikalität), um Lernziele zu erreichen.

### Allgemeine Maßnahmen

- früh beginnendes individuelles und langfristig angelegtes Förderkonzept

### Konservative Therapie

- Physiotherapie, Logopädie, Ergotherapie, Verhaltenstherapie
- ausreichende Trinkmenge und Diät zur Behandlung der Hyperkalzämie
- Gehörschutz bei Geräuschüberempfindlichkeit

### Pharmakotherapie

- ggf. Behandlung des Bluthochdrucks
- ggf. Behandlung psychiatrischer Symptome
- ggf. Behandlung einer rekurrenten Hyperkalzämie
- ggf. Behandlung einer Hypothyreose, einer Pubertas praecox

### Interventionelle Therapie

- Sehhilfen

### Operative Therapie

- ggf. operative Behandlung der supravalvulären Aortenstenose, ggf. weiterer Gefäßstenosen

## Nachsorge

- regelmäßige Reevaluation durch ein interdisziplinäres WBS-erfahrenes Team, einschließlich allgemeiner Pädiatrie, Endokrinologie, Kardiologie, Gastroenterologie, Nephrologie, Kinderpsychiatrie

## Verlauf und Prognose

- Prognose abhängig von den Gefäßstenosen und der Größe der Deletion
- bei klassischem WBS ohne schwere Gefäßstenosen kaum eingeschränkte Lebenserwartung
- i.d.R. lebenslange Unterstützung notwendig

## Besonderheiten bei bestimmten Personengruppen

### Besonderheiten bei Schwangeren

- Schwangerschaften bei WBS-Patientinnen sind Hochrisikoschwangerschaften (Hypertonus, Arrhythmie, Herzinsuffizienz, Infektionen des Harntrakts)

### Besonderheiten bei Kindern und Jugendlichen

- hohes Risiko für psychiatrische Erkrankungen

## Literatur

### Literatur zur weiteren Vertiefung


- [1] Kozel BA, Barak B, Kim CA et al. Williams syndrome. Nat Rev Dis Primers 2021; 7: 42
- [2] Morris CA, Braddock SR, Council on Genetics. Health Care Supervision for Children W ith Williams Syndrome. Pediatrics 2020; 145: e20193761

- [3] Morris CA. Williams Syndrome. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA et al., Hrsg. Gene Reviews®. Seattle (WA): University of Washington; 1999


### Wichtige Internetadressen

- Bundesverband Williams-Beuren-Syndrom e.V.: www.w-b-s.de/; Stand: 26.10.2023

## Quelle:


Hempel M. Williams-Beuren-Syndrom. In: Kerbl R, Reiter K, Wessel L, Hrsg. Referenz Pädiatrie. Version 1.0. Stuttgart: Thieme; 2024.

Shortlink: https://eref.thieme.de/1ZX4WD1J